

FACULTE DE MEDECINE DE PARIS

Année 1956

1098

T H E S E

pour le DOCTORAT EN MEDECINE (Diplôme d'Etat),

par

C A R L A T Jean,

Né le 30 Décembre 1928 à LIMOGES (Haute-Vienne)

Ancien Externe des Hôpitaux de Paris.

LA NOVOBIOCINE

GENERALITES ET ESSAIS THERAPEUTIQUES

Présentée et soutenue publiquement le:

Président de Thèse : Monsieur le Professeur MOLLARET.

Edition A.G.E.M.P.

FACULTE DE MEDECINE DE PARIS

Nom du candidat: C A R L A T

Prénoms : Jean

Date de soutenance:

N°

1

CARLAT Jean
La Novobiocine: généralités
et essais thérapeutiques.
Thèse Méd. Paris 1956
Dact. in-4° 44p
N°
Edition A.G.E.M.P. 1956

2

CARLAT Jean
La Novobiocine: généralités
et essais thérapeutiques.
Thèse Méd. Paris 1956
Dact. in-4° 44p.
N°
Edition A.G.E.M.P. 1956

3

CARLAT Jean
La Novobiocine: généralités
et essais thérapeutiques.
Thèse Méd. Paris 1956
Dact. in-4° 44p.
N°
Edition A.G.E.M.P. 1956

4

CARLAT Jean
La Novobiocine: généralités
et essais thérapeutiques.
Thèse Méd. Paris 1956
Dact. in-4° 44p.
N°
Edition A.G.E.M.P. 1956

Année 1956

N°

T H E S E

pour le DOCTORAT EN MEDECINE (Diplôme d'Etat),

par

C A R L A T Jean,

Né le 30 Décembre 1928 à LIMOGES (Haute-Vienne)

Ancien Externe des Hôpitaux de Paris.

LA NOVOBIOCINE

GENERALITES ET ESSAIS THERAPEUTIQUES

Présentée et soutenue publiquement le:

Président de Thèse : Monsieur le Professeur MOLLARET.

Edition A.G.E.M.P.

DOYEN HONORAIRE : M. BAUDOUIN

PROFESSEURS HONORAIRES :

MM. BAUDOUIN, BENARD (H.), CADENAT, CARNOT, CHABROL, CHAMPY, CHEVASSU, DELBET, DONZELOT, GASTINEL, GUILLAIN, HALPHEN, HARVIER, LAROCHE (G.), LAUBRY, LEMAITRE, LEMIERRE, LEVY-SOLAL, LHERMITTE, LIAN, LOEPER, MARION, MATHIEU, MCCQUOT, MONDOR, MULON, OLIVIER (E.), OMBREDANNE, SANNIE, SEZARY, TANON.

DOYEN Léon BINET (membre de l'Institut).

ASSESEUR Jean VERNE.

I - PROFESSEURS

Anatomie	CORDIER (G.)
Anatomie Pathologique	DELARUE (A.)
Bactériologie	N...
Biologie appliquée à l'Education physique et aux sports ..	CHAILLEY-BERT (P.)
Biologie Médicale	VERNE (J.)
Cancérologie médicale et sociale	N...
Carcinologie	OBERLING (C.)
Chimie médicale.....	JAYLE (M.F.)
Cliniques Chirurgicales	{ Hôtel Dieu
	{ Broussais
	{ Salpêtrière
	{ Cochin.....
Clinique chirurgicale réparatrice et orthopédique	QUENU (J.)
Clinique de cardiologie	MERLE d'AUBIGNE (R.)
Clinique de chirurgie infantile et d'orthopédie	MOUQUIN (M.)
Clinique de chirurgie pleuro-pulmonaire	FEVRE (M.)
Clinique de la tuberculose	MONOD (R.)
Clinique de neuro-chirurgie	BERNARD (E.)
Clinique de puériculture	PETIT-DUTAILLIS (D.)
Cliniques des maladies cutanées et syphilitiques	LELONG (M.)
Clinique des maladies du sang	DEGOS (R.)
Clinique des maladies du système nerveux	CHEVALLIER (P.)
Clinique des maladies des enfants	ALAJOUANINE (T.)
Cliniques des maladies infectieuses	DEBRE (R.)
Cliniques des maladies mentales et de l'encéphale.....	MOLLARET (P.)
Clinique gynécologique	DELAY (J.)
Cliniques Médicales	{ Hôtel Dieu
	{ Bichat
	{ Cochin
	{ Broussais
Clinique médicale d'hydro-climatologie thérapeutique ...	FUNCK-BRENTANO (P.)
Clinique médicale propédeutique	N...
Clinique médico-sociale du diabète sucré et des maladies de la nutrition	N...
Cliniques Obstétricales	{ Tarnier
	{ Baudelocque
	{ Port-Royal
Clinique ophtalmologique	MOREAU (R.)
Clinique Oto-rhino-laryngologique	DE GENNES (L.)
Clinique physio-pathologique des problèmes alimentaires ..	JUSTIN-BESANCON (L.)
Clinique Psychiatrique infantile	PASTEUR VALLERY-RADOT (L.)
	BOULIN (R.)
	LANTUEJOUL (P.)
	N...
	LACOMME (M.)
	VELTER (E.)
	AUBIN (A.)
	RICHET (C.)
	HEUYER

Clinique rhumatologique et sociale	COSTE (F.)
Clinique stomatologique	DECHAUME (M.)
Clinique thérapeutique chirurgicale	SENEQUE (J.)
Clinique Thérapeutique médicale	LEMAIRE (A.)
Clinique urologique	FEY (B.)
Embryologie	GIRCUD (A.)
Génétique médicale	LAMY (M.)
Histoire de la médecine et de la chirurgie	N...
Histologie	N...
Hygiène et clinique de la première enfance	CATHALA (J.)
Hygiène et médecine préventive	JOANNON (C.)
Médecine du Travail	DESCILLE (H.)
Médecine légale	PIEDELIEVRE (R.)
Parasitologie et histoire naturelle médicale	GAILLARD (E.)
Pathologie chirurgicale	MEHEGAUX (G.)
Pathologie exotique	LAVIER (G.)
Pathologie expérimentale et comparée	LENEGRE (J.)
Pathologie humorale et immunologie expérimentale	MERKLEN (F.P.)
(chaire à titre personnel)	
Pathologie Médicale	BARIETY (M.)
Pathologie et thérapeutique générales	GARCIN (J.)
Pédiatrie sociale	MARIE (J.)
Pharmacologie et matière médicale	HAZARD (R.)
Physico-chimie médicale (chaire à titre personnel) ...	DOGNON (A.)
Physiologie	BINET (L.)
Physique médicale	STROHL (A.)
Radiologie médicale	DESCREZ (H.)
Technique chirurgicale	MOULONGUET (P.)
Thérapeutique	TURPIN (R.)

II - PROFESSEURS SANS CHAIRE MAÎTRES DE CONFÉRENCES-AGREGES et AGREGES

Anatomie	DELMAS (A.), pr.s.ch., DEBEYRE (J.)
	OLIVIER (), N...
Anatomie pathologique	GAUTHIER-VILLARD (Melle P.) pr.s.ch.,
	BUSSER (F.), GUYGOU (Ch.)
Bactériologie	NEVOT (A.), N...
Biochimie médicale	ETTORI (J.), pr.s. ch., N..., N...
Biologie médicale	BOURLIERE (F.)
Dermato-syphiligraphie	DUPERRAT (F.)
Embryologie	TUCHMANN
Histologie	BULLIARD (H.) pr.s.ch. N..., N...
Hydrologie	N...,
Hygiène	BOYER (J.), pr.s.ch.
	DEPARIS (M), pr.s.ch.
Maladie infectieuses	N...
Médecine légale et du Travail	DEROBERT (L.), pr.s.ch. , GAULTIER (M.)
	HADENGUE (A.), N...
Neurochirurgie	DAVID (M.)
Neurologie	N...
Obstétrique	GRASSET (J.), LEPAGE (F.), MERCIER (R.),
	MORIN (P.), RAVINA (J.), N..., N...
Ophthalmologie	DESVIGNES (P.), N...
Orthopédie	JUDET (R.)
Oto-rhino-laryngologie	AUBRY (M.), MADURO (R.)
Parasitologie	CHABAUD (A.), N...

Pathologie chirurgicale	ABOULKER (F.), BAUMANN (J.), GOSSET (J.), LAURENCE (G.) LORTAT-JACOB (J.), OLIVIER (Cl.) POILLEUX (F.), VERNE (J.M.), N..., N..., N..., N..., N..., N..., N....
Pathologie expérimentale	N..., N....
Pathologie médicale	BERNARD (J.), BOUDIN (G.), CASTAIGNE (P.) CONTE (M.), DOLART (A.), LANOTTE (M.), LAROCHÉ (Cl.), MILLIEZ (F.), PEQUIGNOT (H.), PERRAULT (M.), RAMBERT (P.), THIEFFRY (ST) TURIAF (J.), N..., N..., N..., N..., N..., N..., N....
Pédiatrie	JOSEPH (R.), N..., N....
Pharmacologie	CHEYROL (J.), pr.s. ch. LEVY (Mlle J), pr. s.ch. BARGETON (D.), pr.s.ch. PARROT (J.), pr.s.ch. DEJOURS (P.) DJOUMNO (A.), pr.S.ch. GOUGEROT (L.)
Physique Médicale	KREIS (B.)
Pneumo-Phtisiologie	N...
Psychiatrie	MICHAUX (Z.)
Psychiatrie infantile	N....
Rhumatologie	CHAPUT (Mme A.), CERNEA (P.)
Stomatologie	N....
Thérapeutique	KUSS (R.)
Urologie	

III - PROFESSEURS SANS CHAIRE et AGREGES

CHARGES DE COURS DE CLINIQUE ANNEXE

à titre permanent

Clinique chirurgicale	AMELINE (A.), HUGUIER (J.), LEGER (L.), PADOVANI (P.p, PATEL (J.), ROUX (M.); EUDLER (J.C.), SICARD (A.)
Clinique médicale	BROUET (G.), N..., DECOURT (J.) DREYFUS (Gilbert), FAUVERT (R.), MAGUENAU (M.) pr.s.ch., HAMBURGER (J.), KOURILSKY (R.), MARCHAL (G.), SOULIE (E.)
Clinique Obstétricale	ESCALLE (G.), FAYER (M.), VARANGOT (J.)
Clinique Ophtalmologique.....	OFFRET (G.), RENARD (G.)
Clinique urologique	COUVELAIRE (R.)

Secrétaire général de la Faculté.....	M. MOREL (J.)
Secrétaire	Mlle CHAINTREUIL (G.)

Conservateur, chargé de la direction	M. le Docteur HAHN (A.)
Conservateur	Mlle GOICHON
Bibliothécaires	(Mlles DURAIRE (P.), LAURENT H. LE NOIR (G.), QUELVREUX (E.)

Par délibération en date du 9 dec. 1798, l'Ecole a arrêté que les opinions émises dans les dissertations qui lui seront présentées, doivent être considérées comme propres à leurs auteurs et qu'elle n'entend leur donner aucune approbation ni improbation.



Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41552423_0033

A MES PARENTS

En témoignage de mon affection
et de ma reconnaissance

A MON FRERE

A TOUS LES MIENS

A TOUS MES AMIS

A NOTRE PRESIDENT DE THESE

Monsieur le Professeur MOLLARET

qui m'a fait le grand honneur d'accepter
la présidence de cette thèse.

A NOTRE MAITRE

Monsieur le Docteur MORIN

Médecin des Hôpitaux de Paris

qui m'a inspiré ce travail, avec toute ma reconnaissance pour son enseignement et la sollicitude qu'il m'a toujours manifestée.

A NOTRE MAITRE

Monsieur le Docteur F. WETTERWALD

Ancien interne des Hôpitaux de Paris

Ancien Chef de Clinique Chirurgicale à la
Faculté

Chirurgien assistant du Service d'Urologie
de l'Hôpital Saint-Louis

Officier de la Légion d'Honneur

En témoignage de ma gratitude et
de mon attachement.

A NOS MAITRES D' EXTERNAT

Monsieur le Professeur CHABROL

Monsieur le Professeur DEBRE

Monsieur le Professeur LACOMME

Monsieur le Professeur Agrégé AMELINE

Monsieur le Professeur Agrégé DOMART

Monsieur le Professeur Agrégé HUGUIER

Monsieur le Professeur Agrégé LAROCHE

Monsieur le Professeur Agrégé LELORIER

Monsieur le Professeur Agrégé THIEFFRY

Monsieur le Docteur Gérard MARCHANT

Monsieur le Docteur LANVIN

LA NOVOBIOCINE

GENERALITES ET ESSAIS THERAPEUTIQUES

-O-O-O-O-

Table des matières

Définition	page 1
Propriétés chimiques	3
Mode d'obtention	4
Action antibactérienne in vitro	5
- Spectre	5
- Facteurs faisant varier l'activité antibactérienne	9
- Mode d'action	11
- Association aux autres antibiotiques	12
Action antibactérienne in vivo chez l'animal	13
Résistance	15
Absorption, diffusion, élimination	17
Essais thérapeutiques	20
-Dans la littérature	20
-Personnels	29
Toxicité et incidents thérapeutiques	39
Posologie	42
Conclusions	43
Bibliographie	45

I - D E F I N I T I O N

= = = = =

C'est au symposium de Washington, en Novembre 1955, qu'ont été rapportés les premiers travaux concernant un nouvel antibiotique : l'ALBAMYCINE, isolée par les chercheurs de la Firme UPJOHN (1, 2, 3, 4, 5, 6, 7).

L'ALBAMYCINE est obtenue à partir de Streptomyces niveus, nov. spe., micro-organisme isolé à partir d'un échantillon de terre de QUEENS VILLAGE NEW-YORK.

Parallèlement, les chercheurs de la Firme MERCK isolaient, à partir de Streptomyces sphéroïdes, la CATHOMYCINE (8, 9, 10.).

Ces deux antibiotiques furent tout d'abord considérés comme différents (11), mais MAXWELL FINLAND (12) démontra qu'il s'agissait d'un même antibiotique et l'étude de leurs propriétés physiques permit à WELCH (13) d'affirmer leur identité.

La CARDELMYCINE, étudiée par les travailleurs de la firme PFIZER sous le nom de P.A. 93, est également identique à la CATHOMYCINE et à l'ALBAMYCINE.

On a donné à ce nouvel antibiotique le nom de NOVOBIOCINE.

Cet antibiotique est, par contre, différent de l'Albomycine isolée par des auteurs russes à partir d'un Actinomyces Subtropicus (11).

Nous voudrions rappeler les principales propriétés de cet antibiotique et rapporter quelques observations thérapeutiques, recueillies dans le service de Monsieur le Docteur MORIN (Centre Médico-Chirurgical Foch/Suresnes)

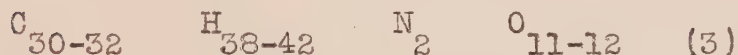
II - PROPRIETES CHIMIQUES

=====

Alors que la plupart des antibiotiques élaborés par les Actinomycètes sont basiques (comme la Streptomycine, la Streptothricine, l'Erythromycine et la Néomycine) ou de nature amphotère (comme la Tétracycline), la NOVOBIOCINE est de nature acide - comme la Pénicilline - et, fait important, reste stable aux degrés d'acidité ou d'alcalinité rencontrés dans le tube digestif.

L'analyse chimique a montré qu'il s'agit d'un corps simple, renfermant du carbone, de l'hydrogène, de l'oxygène et de l'azote.

Sa formule chimique approximative serait :



La NOVOBIOCINE est utilisée essentiellement sous la forme de son sel monosodique amorphe, qui se présente sous forme d'une poudre blanche ou jaune, soluble dans l'eau.

III - MODE D'OBTENTION

=====

L'obtention de NOVOBIOCINE à partir des bouillons de culture de *Streptomyces niveus*, nov. spe., nécessite plusieurs opérations.

Le bouillon de culture est tout d'abord amené à pH 8, par de d'hydroxyde de sodium, puis filtré.

Le filtrat obtenu est alors acidifié et extrait par de l'acétate de méthyle ou de butyle.

Cet extrait est ensuite concentré et l'antibiotique précipité par l'éther, puis séché.

Le produit sec est dissous dans l'acétone et cristallisé par addition d'eau.

Les cristaux d'acide ainsi obtenus sont extraits et desséchés.

De nombreux sels ont été préparés à partir de cet acide .

Pour l'obtention du sel de sodium, le plus employé, les cristaux d'acide sont à nouveau dissous dans l'acétone, tandis qu'une solution de soude est additionnée lentement sous agitation.

Les cristaux de NOVOBIOCINE monosodique sont finalement extraits et desséchés sous vide. (14).

IV - ACTION ANTIBACTERIENNE IN VITRO

=====

I - Spectre

- 2 - Mode d'action bactériostatique ou bactéricide
- 3 - Facteurs modifiant cette activité antibactérienne
- 4 - Rôle des associations d'antibiotiques

A - SON SPECTRE.-

La NOVOBIOCINE a un spectre d'action antibactérienne intéressant un certain nombre d'espèces microbiennes et, particulièrement, les cocci gram positifs. Compensant un spectre antibactérien relativement limité, la NOVOBIOCINE possède une particularité qui fait tout son intérêt :

-alors que la grande majorité des antibiotiques est plus active sur les Pneumocoques et les Streptocoques du groupe A que sur les Staphylocoques, la NOVOBIOCINE, au contraire, présente son maximum d'activité sur les staphylocoques.

Son spectre se répartit de la façon suivante :

Les Staphylocoques sont les plus sensibles à l'action de la NOVOBIOCINE.

Les concentrations minima inhibitrices (C.M.I.) publiées par l'ensemble des auteurs se groupent autour de 0,1 à 0,2 mcg par ml.

(W.J. MARTIN et coll. (15), G. LUBASCH et coll (16), C.G. SMITH et Coll (2), J.R. WILKINS et Coll (4), FENG KAI TIN et Coll (17), H.J. SIMON et Coll (18).

C'est ainsi que, notamment, G. LUBASCH et ses collaborateurs (16) ont étudié 48 souches de Staphylocoques dorés, isolées à partir de lésions suppuratives.

Ces souches furent toutes inhibées par des concentrations inférieures à 0,4 mcg par ml. L'étude de ces mêmes souches montra, par contre, une résistance élevée aux autres antibiotiques. En effet, 43 souches se montrèrent résistantes à la Streptomycine, 40 à la Pénicilline, 20 à la Tétracycline, à des concentrations supérieures à 50 mcg par ml. 9 souches résistèrent au Chloramphénicol à des concentrations supérieures à 18 mcg par ml. et 5 souches résistèrent à l'érythromycine, à des concentrations supérieures à 25 mcg par ml.

G. LUBASCH et ses collaborateurs (16) étudièrent également 134 souches de Staphylocoques dorés isolées à partir du Rhinopharynx.

- 88 furent inhibées par 0,1 mcg par ml.

- 20 furent inhibées par 0,5 mcg par ml.

- et 25 furent inhibées par 1 mcg par ml.

Une seule souche ne fut pas inhibée par 2 mcg par ml. mais elle avait été isolée à partir du Rhinopharynx d'un malade traité pendant sept jours par la NOVOBIOCINE.

R. MARTIN, Y. CHALBERT et B. SUREAU (19) étudièrent 23 souches de staphylocoques par la méthode de dilution en gelose, utilisant comme inoculum une strie faite avec l'ensemencement de Heatley, chargé d'une solution au centième d'une culture de 24 heures.

Les C.M.I. rapportées sont de 0,07 mcg par ml. pour onze souches et de 0,15 mcg par ml pour douze souches.

- LES PNEUMOCOQUES :

exigent des C.M.I. légèrement supérieures.

C'est ainsi que TIMMONS et Coll. (20) étudiant 18 souches isolées à partir de maladies pneumoniques notent des C.M.I. qui s'étagent entre 0,1 mcg par ml. et 0,4 mcg par ml.

- LES STREPTOCOQUES :

exigent des taux de 1 à 25 mcg par ml.

Les Streptocoques du groupe D semblent les plus résistants.

C'est ainsi que W.J. MARTIN et Coll (15) étudiant 9 souches de Streptocoques du groupe D trouvèrent 8 souches résistant à des taux de 10 mcg par ml.

Par ailleurs, R. MARTIN et ses collaborateurs (19) étudièrent 17 souches de streptocoques.

Sur 8 souches de Streptocoques des groupes A et C. ils notent :

- 2 souches sensibles à des C.M.I. de 1,5 gamma par millilitre
- 3 souches à des C.M.I. de 3 gamma
- 2 souches à des C.M.I. de 6 gamma
- et 1 souche à des C.M.I. de 11 gamma.
- Une souche du groupe C a demandé une C.M.I. de 25 gamma par millilitre.
- Sur six souches du groupe D :
 - Une est sensible à une C.M.I. de 6 gamma
 - Deux sont sensibles à 12 gamma
 - Trois exigent 25 gamma.
- Deux souches non groupées demandent une C.M.I. de 12 gamma par millilitre.

Un certain nombre d'espèces microbiennes sont également sensibles à des taux de 1 à 25 gamma par centimètre cube.

C'est ainsi que WERWEY et coll. (10),

FROST et coll. (9), SMITH et coll. (2), WILKIN et Coll. (4), rangent dans cette zone de sensibilité un certain nombre de souches appartenant aux espèces : *Neisseria*, *Corynebacterium*, *Pasteurella*, *Hémophilus* et *Alcaligènes*.

On avait également noté une efficacité assez grande contre le *M. Tuberculosis* H 37 R V-- C.M.I. = 2,5 mcg par ml., mais cette activité ne fut pas retrouvée *in vivo*.

La NOVOBIOGINE est peu active sur l'ensemble des entérobactéries (sauf le *proteus*) qui ne sont généralement inhibées que par des taux supérieurs à 50 mcg par ml. Le *Proteus*, par contre, est sensible à des concentrations de 2 à 25 mcg par ml (16, 19, 21).

B - FACTEURS FAISANT VARIER L'ACTIVITE ANTIBACTERIENNE.

Différents auteurs ont étudié l'influence de divers facteurs sur l'activité antibactérienne in vitro.

Deux facteurs apparurent importants : le ph d'une part, le serum d'autre part.

La NOVOBIOCINE serait plus active en milieu acide qu'en milieu basique.

R.L. NICHOLS et MAXWELL FINLAND (22) rapportent que la sensibilité d'une souche de proteus est multipliée par 16 quand le ph du milieu de culture passe de 8,1 à 5,5.

Aussi recommandent-ils l'acidification des urines lors de l'emploi de la NOVOBIOCINE en urologie.

LUBASH et ses collaborateurs (16), par contre, n'ont pas retrouvé les mêmes variations d'activité en fonction du ph.

Notamment, les études faites entre ph 5,3 et 7,9, ph rencontrés dans la plupart des lésions ne montrent pas de variation nette de l'activité.

Quant au serum sanguin, il a une action inhibitrice sur l'activité bactériostatique de la NOVOBIOCINE.

SIMON et ses collaborateurs (18) constatent que l'addition de 10 % de serum humain, entraîne une chute de 50 à 95 pour 100 de l'activité antibactérienne. L'Addition de 20 % de serum humain, une chute de 90 à 95 pour 100.

L'étude plus poussée de ce phénomène montre que, d'une part la NOVOBIOCINE peut être récupérée par extraction à partir du serum. Elle n'avait donc été ni détruite, ni altérée par le serum.

D'autre part, l'activité antibactérienne réapparaît par simple dilution des échantillons.

Enfin, l'albumine seule a le même effet inhibiteur que le sérum total (LUBASH et collaborateurs (16)).

Cette diminution de l'activité antibactérienne en présence de sérum est donc due à l'apparition d'une liaison réversible avec la fraction albuminique du sérum.

R. MARTIN et ses collaborateurs (19) ont retrouvé les mêmes variations de l'activité bactéricide sur des staphylocoques en fonction du pH et du sérum.

Le sérum humain aurait un pouvoir inhibiteur supérieur à celui des sérums de cobaye, de souris, de cheval.

R. MARTIN note, toutefois, que le pouvoir bactéricide de la partie libre non liée aux albumines reste intact.

Enfin, cette liaison réversible est susceptible de se rompre dans les liquides interstitiels, aussi ne modifie-t-elle probablement pas, l'activité du produit in vivo.

C - MODE d'ACTION DE LA NOVOBIOCINE.-

La NOVOBIOCINE est non seulement bactériostatique, mais aussi bactéricide.

FENG KAI LIN et ses collaborateurs (17) et SIMON (18) ont montré l'activité bactériostatique à faible concentration et bactéricide à haute concentration.

Cette activité bactéricide se situe entre celle de la Pénicilline et celle de l'Erythromycine.

C'est ainsi que, pour une même souche, les concentrations minima inhibitrices bactériostatique et bactéricide ont été de 0,09 et 12,5 mg par ml. avec la Pénicilline, de 0,19 et 25 avec la Novobiocine et de 0,39 et 50 avec l'Erythromycine.

Aux concentrations habituelles, la NOVOBIOCINE agirait plutôt comme un bactéricide que comme un bactériostatique.

D - EFFET DE L'ASSOCIATION D'ANTIBIOTIQUES
SUR L'ACTIVITE ANTIBACTERIENNE.-

L'Association de la NOVOBIOCINE aux antibiotiques du groupe de l'Erythromycine donne un effet bactériostatique additif, mais non une synergie de type bactéricide.

Par contre, l'association à la Pénicilline et à la Streptomycine donne une synergie de type bactéricide.

R. MARTIN (19) étudiant l'action bactéricide des associations sur une souche de Staphylocoques isolée d'une endocardite, voit le pourcentage des survivants passer de 0,1 pour 100 avec la NOVOBIOCINE seule, à 0,01 pour 100 lors de l'association avec la Pénicilline et la Streptomycine.

V - ACTION ANTIBACTERIENNE IN VIVO CHEZ L'ANIMAL

=====

Différents auteurs ont également étudié l'action antibactérienne in vivo chez l'animal. Les résultats sont sensiblement identiques à ceux obtenus in vitro.

C'est ainsi que les souris infectées avec *M. AUREUS*, *P. MULTOCIDE*, et *P. VULGARIS*, sont protégées par une dose moyenne protectrice allant de 9 à 35 mg/Kg/jour par voie sous-cutanée et de 12 à 44 mg/Kg/jour, per os. Les doses protectrices sont plus élevées dans les infections à *S. hémolyticus* (89 à 109 mg/Kg/jour), dans les infections à *D. Pneumoniae* (183 à 211 mg/Kg/j.

La NOVOBIOCINE est sans action, par contre, sur les infections à *S. typhosa*, *S. paratyphi B* ou *Pseudomonas aeruginosa*.

Elle est aussi sans action protectrice pour les souris inoculées avec *Mycobacterium tuberculosis*, variété *Hominis*.

SIMON (18) notamment, étudia le mode d'action de la NOVOBIOCINE in vivo.

Il inocula pour cela, par voie veineuse, une même souche de staphylocoques à des souris qu'il groupa en plusieurs lots, recevant des taux différents de NOVOBIOCINE.

Après un temps de traitement donné, les animaux survivants des différents lots furent sacrifiés et des cultures réalisées à partir du tissu rénal.

SIMON retrouva ainsi, in vivo, l'effet bactériostatique de la NOVOBIOCINE à faible dose et l'effet bactéricide à de plus hautes concentrations.

En France, R. MARTIN avec F. BOYER et M. SAVIART (23) mirent au point une technique quantitative, permettant de comparer l'activité bactéricide in vivo des antibiotiques dans ces staphylococcies rénales de la souris.

Ils ont ainsi obtenus des résultats très voisins de ceux observés avec la Pénicilline.

Ils rapportent, d'autre part, la synergie bactéricide de l'association avec la Pénicilline ou la Streptomycine .

Par contre, avec les antibiotiques du groupe de l'Erythromycine, les effets ne sont généralement qu'additifs et bactériostatiques.

VI - RESISTANCE

=====

La résistance acquise à la NOVOBIOCINE a été étudiée par de nombreux auteurs, in vitro d'une part et in vivo d'autre part.

In vitro, FENG KAI LIN (17) étudiant diverses souches de Staphylocoques initialement sensibles à la NOVOBIOCINE, note l'apparition de résistance par passages successifs.

Cette résistance apparaît par échelons à une vitesse intermédiaire entre celles observées avec la Stroptomycine et l'Erythromycine.

DAVID(24) trouve également l'apparition d'une résistance du même type que pour la Pénicilline.

LUBASH (16) rapporte , à partir de Staphylocoques dorés initialement sensibles, des concentrations minima inhibitrices passant de 0,1 gamma par millilitre à 12,5 gamma, à la suite de douze passages successifs.

L'apparition de résistance acquise à la NOVOBIOCINE a été retrouvée in vivo par divers auteurs.

LUBASH (16) isole à partir du rhinopharynx d'une malade ayant reçu de la NOVOBIOCINE pendant 7 jours une souche de Staphylocoques résistants à 2 gamma par ml.

NICHOLS et MAXWELL (22), sur 22 malades traités à la NOVOBIOCINE pour des infections staphylococciques constatent dans 3 cas l'apparition de souches résistantes, les douzième, huitième et septième jours du traitement. Dans deux cas, il s'agissait de germes provenant de lésions infectées, dans un cas le germe provenait de l'hémoculture. NICHOLS pense qu'il pourrait peut-être s'agir de germes de surinfection ou d'autre origine.

NICHOLS observa également l'apparition de deux cas de résistance sur 21 cas avec le proteus ; mais se pose, là aussi, le problème d'une surinfection possible.

Enfin, NICHOLS n'observe pas d'apparition de résistance à *Escherichia coli*.

Dans les dernières observations, NICHOLS souligne l'intérêt de l'association d'autres antibiotiques pour retarder l'apparition de cette résistance .

Signalons enfin que les travaux des différents auteurs (DAVID, FENG KAI LIN, NICHOLS, SIMON) ont montré que la NOVOBIOCINE ne donnait pas de résistance croisée avec les autres antibiotiques.

VII - ABSORPTION, DIFFUSION, ELIMINATION

=====

A - ABSORPTION.-

Les études chez l'homme et l'animal ont montré une absorption rapide de la NOVOBIOCINE à partir du tractus gastro-intestinal.

Les différents auteurs rapportent des taux élevés dans le sérum après prise orale.

Ces taux sont identiques à ceux obtenus après administration par voie intramusculaire (LUBASH (16)). Par voie intraveineuse, le pic initial est suivi d'une descente rapide en 6 à 8 heures.

LUBASH (16) après administration unique de 500 mg rapporte des taux sanguins variant de 6 à 51,2 mcg par ml. suivant les sujets.

SIMON (18) étudie également les taux sanguins après prise unique de 500 mg de NOVOBIOCINE par voie orale.

- L'administration à distance des repas donna chez dix malades un maximum de concentration apparaissant 2 heures après l'administration et variant de 3mcg par ml à 100 mcg par ml, soit une moyenne de 50 mcg par ml ; des concentrations de 3 mcg par ml furent trouvées 6 à 8 heures après cette prise unique.

- L'administration au cours des repas donna chez treize malades un clocher apparaissant en 3 à 4 heures avec des taux de 6,4 à 50 mcg par ml.

L'étude des taux sanguins après administration prolongée de NOVOBIOCINE montre des taux sensiblement comparables aux taux maximum obtenus après prise unique. C'est ainsi que NICHOLS (22) note après administration de 500 mg de NOVOBIOCINE toutes les six heures, des taux sanguins de 3 mcg par ml à 125 mcg par ml.

MARTIN (19) a trouvé chez un malade prenant également 500 mg toutes les six heures des taux sanguins moyens de 42 mcg par ml.

MARTIN W.J. (15) note après des prises de 250 mg toutes les six heures des taux sanguins moyens de 40 mcg par ml.

BAYNE (25) après une dose de charge de 2 g. administra 250 mg deux fois par jour et ne trouva pas de taux sanguins inférieurs à 20 mcg par ml.

Toutefois, SIMON (18) souligne les grandes variations de taux sanguins d'un malade à l'autre et chez un même malade.

B - DIFFUSION

Les mêmes auteurs étudièrent la diffusion dans les différents liquides de l'organisme,

- soit par la méthode de dilution

- soit par la méthode d'extraction à l'aide de l'acétate d'éthyle.

SIMON et ses collaborateurs (18) après l'administration orale d'une dose unique de 500 mg de NOVOBIOCINE ne notèrent pas de NOVOBIOCINE dans le liquide pleural et le liquide d'ascite malgré des taux sanguins de 52 mcg par ml. Après la prise de deux grammes, ils rapportent un taux de 1,6 mcg par ml dans le liquide pleural d'un malade présentant une pleurésie sérofibrineuse para-pneumonique.

LUBASH (16) note des taux de 0,3 mcg par ml dans le liquide d'ascite pour des taux sanguins de 25 mcg par ml.

Par contre, il ne semble pas y avoir de diffusion dans le liquide céphalo-rachidien.

C'est ainsi que SIMON (18) après administration de doses unique ou multiples de NOVOBIOCINE chez six sujets ne trouve pas de NOVOBIOCINE dans le liquide céphalo-rachidien.

De même LUBASH, après administration de 2g pendant 4 jours ne note pas de passage de la NOVOBIOCINE dans le LCR malgré des taux sanguins élevés.

LUBASH rapporte cette absence de diffusion dans le LCR à la combinaison de la NOVOBIOCINE avec la serum-albumine.

Il faut d'ailleurs mentionner que ces différentes recherches furent faites sur des sujets à méninges saines, la barrière hémoméningée serait peut-être levée lors des infections méningées.

René MARTIN et ses collaborateurs (19) ont, quant à eux, étudié le rapport existant entre les taux sanguins et les taux tissulaires.

A titre de comparaison, ils ont étudié les taux obtenus avec l'Erythromycine et la Spiramycine dans les mêmes conditions.

Le rapport taux rénal/taux sérique est faible pour la NOVOBIOCINE (0,18) alors que, pour l'Erythromycine il est voisin de l'unité (1,6) et nettement plus élevé pour la spiramycine: 4,4.

Des résultats analogues sont rapportés par TAYLOR (6), MARTIN W.J. (15) obtient, avec le tissu thyroïdien des résultats comparables.

C - ELIMINATION

Quant à l'élimination de la NOVOBIOCINE, il semble qu'il y ait essentiellement concentration dans le foie et excrétion par la bile (où on en retrouve des taux plus importants même que dans le sérum (DAVID A.N. -24-)). Il y aurait d'ailleurs une réabsorption importante de la NOVOBIOCINE ainsi éliminée, ce qui expliquerait l'existence de taux sanguins longtemps élevés.

L'élimination urinaire serait assez faible. De 2,7 à 3 pour 100 de la dose ingérée d'après WRIGHT (26), de 5 pour 100 d'après SIMON (18), qui rapporte des taux urinaires de 0,4 mcg à 100 mcg par ml.

Chez deux malades atteints de néphrite chronique, les taux urinaires ne dépassèrent pas 6 mcg par ml.

Quant au pourcentage de NOVOBIOCINE retrouvé dans les selles il est évidemment fonction de l'absorption intestinale.

En moyenne, après administration orale, 30 pour cent de l'antibiotique est retrouvé dans les selles.

ESSAIS THERAPEUTIQUES

=====

Les premiers résultats cliniques se sont, dans l'ensemble, montrés en accord avec les études faites in vitro et in vivo chez l'animal.

C'est ainsi que les essais thérapeutiques ont montré l'intérêt de la NOVOBIOCINE dans quelques infections sévères, staphylococciques notamment, rebelles aux autres antibiotiques.

SEPTICEMIES

MARTIN W J (15) rapporte cinq septicémies à staphylocoques. Dans un des cas, il s'agissait d'une malade ayant une lésion osseuse et, dans un autre cas, d'un malade ayant subi une prostatectomie.

Quatre guérisons ont été obtenues, avec négativation de l'hémoculture dans 2 cas en 72 heures. Des accidents de sensibilisation firent interrompre le traitement chez le cinquième malade.

ENDOCARDITES

Différents auteurs, d'autre part, ont étudié l'action de la NOVOBIOCINE sur les endocardites.

DAVID et BURGNER (24) rapportent une endocardite subaigue à streptocoque viridans, traitée pendant seize jours par 500 mg de NOVOBIOCINE toutes les 6 heures. L'état général fut amélioré, l'apyrexie obtenue, mais les hémocultures demeurèrent positives. Les résultats obtenus dans les endocardites à staphylocoques sont variés.

DAVID et ses collaborateurs (24) traitèrent 3 malades. Chez un malade une amélioration clinique avec négativation de l'hémoculture est à rapporter, mais un rash avec troubles digestifs fit interrompre le traitement au huitième jour..

Chez le deuxième malade, qui présentait, en plus de l'endocardite, une atteinte pulmonaire et une furonculose, un traitement de douze jours associant à la NOVOBIOCINE la pénicilline et l'érythromycine (23 g. de NOVOBIOCINE) n'entraîna pas d'amélioration de l'endocardite.

Chez le troisième malade, le traitement fut entrepris très tardivement, après échec de la Pénicilline, des tétracyclines, de l'érythromycine.

NICHOLS et FINLAND (22) traitèrent deux endocardites.

Le premier malade reçut en douze jours 26 grammes de NOVOBIOCINE ; les hémocultures furent négatives pendant le traitement, mais un staphylocoque blanc remplaça, dès la fin du traitement, le staphylocoque doré, isolé initialement.

Chez le second malade, un staphylocoque résistant apparut après sept jours de traitement (trente deux mcg/ml) et la mort survint en deux mois.

RENE MARTIN (19) rapporte une endocardite à staphylocoque chez un malade ayant fait, en 1949, une endocardite à streptocoque, guérie par la Pénicilline malgré des complications circulatoires très sévères, ayant entraîné une amputation du membre inférieur droit. En Octobre 1955, une endocardite à staphylocoque se montrait résistante à des doses massives de pénicilline (50 millions d'unités par jour en perfusion). Le malade fut alors soumis à un traitement (associant pénicilline, spiramycine et Novobiocine), dont l'effet bactéricide in vitro était particulièrement élevé (0,01 pour cent). La guérison fut ainsi obtenue, sans rechute clinique depuis cinq mois. Il n'y eut pas d'incident thérapeutique pour une dose totale de NOVOBIOCINE de 50 grammes.

AFFECTIONS RESPIRATOIRES

Les résultats obtenus dans les affections des voies respiratoires ont été généralement encourageants.

LIMSON et ROMANSKY (20) ont étudié trente malades ayant des affections pulmonaires pneumococciques (23 pneumonies lobaires et 7 bronchopneumonies dont 5 avec septicémie). Le diagnostic ayant été affirmé sur les examens cliniques, radiologiques et bactériologiques. La chute thermique survint en 24 à 48 heures chez 16 malades, en 72 à 96 heures chez 10 autres malades, et seulement après 5 jours chez deux malades et 7 jours même chez deux autres malades. Parallèlement à la chute thermique, l'amélioration clinique survint entre 24 et 48 heures chez plus de la moitié des sujets.

LUBASH et ses collaborateurs (16) étudièrent six pneumonies à pneumocoques. Chez trois malades, la chute thermique survint en 48 heures. Chez deux autres malades, la chute thermique en lysis fut observée en 72 à 96 heures. Enfin, chez un malade, une réascension thermique fut observée le troisième jour, suivie d'ailleurs d'une défervescence en l'absence de toute thérapeutique.

MILBERG (27) a obtenu d'excellents résultats dans trois pneumonies à pneumocoques et dans trois pneumonies à flore mixte (streptocoques, staphylocoques, pneumocoques, Friedlander).

MARTIN W J (15) traita par la NOVOBIOCINE aux doses de 500 mg toutes les six heures une pneumonie à pneumocoques avec réaction pleurale et obtint une chute thermique progressive.

FENG KAI LIN (17) a obtenu également de bons résultats dans le traitement des affections respiratoires.

AFFECTIONS CUTANÉES

Au cours des infections cutanées, des résultats satisfaisants sont également rapportés par divers auteurs.

MULINS et WILSON (21) étudient trente malades présentant des infections cutanées : pyodermites, ecthyma, dermatites impétiginées ; le staphylocoque fut isolé chez vingt-quatre de ces malades . Les résultats cliniques furent excellents dans vingt-quatre cas, bons seulement dans trois cas, les trois échecs survinrent dans des lésions surinfectées par des germes gram-négatifs.

FENG KAI LIN (17) eut de nombreuses guérisons dans les infections cutanées à staphylocoques.

AFFECTIONS CHIRURGICALES

L'action de la NOVOBIOCINE est également satisfaisante dans les infections chirurgicales.

C'est ainsi que FENG KAI LIN (17) emploie la NOVOBIOCINE dans 14 cas de plaies, brûlures, furoncles à staphylocoques, et MILBERG (27) dans 6 cas avec des résultats satisfaisants .

Cinq cas de MARTIN W J (15) furent également sensibles à la NOVOBIOCINE.

NICHOLS et FINLAND (22) rapportent huit résultats satisfaisants sur onze malades.

MORTON (28) a traité trente et un cas de lymphangites, mastites , abcès avec élévation importante de la température. Les résultats furent satisfaisants et permirent de diminuer le nombre des indications chirurgicales et l'importance des interventions.

De même, au cours d'infections chirurgicales (abcès profonds, ostéomyélite, brûlures et plaies infectées, infections post-opératoires dues pour la plupart au staphylocoque doré) RUTTENBERG et ses collaborateurs(29) ont obtenu des résultats remarquables pour 28 malades sur 30 traités ; 23 d'entre eux avaient déjà été traités sans succès par les autres antibiotiques.

MARTIN W J (15) rapporte également quatre cas d'ostéomyélites à staphylocoque avec trois résultats satisfaisants. L'échec correspondait à une ostéo-arthrite

INFECTIONS URINAIRES

Dans les infections urinaires à germe gram-négatif, l'activité de la NOVOBIOCINE est, en revanche, très relative.

LUBASH (16) et ses collaborateurs ont observé quatorze malades ayant des infections urinaires dues au proteus.

Il rapporte 5 bons résultats, 6 résultats discutables et 3 échecs. A la fin du traitement, 8 malades sur 14 avaient encore une culture positive au proteus.

NICHOLS et ses collaborateurs (22) ont étudié des infections urinaires dues à différents germes.

Sur huit pyélonéphrites à proteus, ils ont obtenu deux bons résultats, une rechute, une apparition secondaire d'aérobacter-aérogènes et quatre échecs.

Sur quatre pyélonéphrites à staphylocoques, ils ont noté un échec, trois bons résultats, avec, toutefois, apparition secondaire d'entérocoque pseudomonas ou colibacille.

Sur onze infections urinaires à colibacilles, ils ont obtenu six bons résultats, deux améliorations temporaires et trois échecs.

Deux résultats passagers furent observés lors de pyélonéphrites à aérobacter-aérogènes.

Deux échecs dans deux cas de pyélonéphrite à pseudomonas aëruginosa.

Une amélioration passagère avec apparition secondaire d'aérobacter aëruginosa, dans un cas de pyélonéphrite à entérocoque.

DAVID et BURGNER (24) rapportent quant à eux, un succès, deux échecs au cours de pyélonéphrites à A. aërogènes.

MARTIN et ses collaborateurs (15) ont obtenu quatre résultats excellents (avec une rechute toutefois dans un cas) et quatre échecs sur deux pyélonéphrites à A. aërogènes, une pyélonéphrite à colibacille et une à proteus.

AFFECTIONS OTO-RHINO-LARYNGOLOGIQUES

MILBERG (27) a traité avec succès dix cas d'amygdalites aiguës à streptocoque et sept autres amygdalites à germes divers, avec des résultats également satisfaisants.

Le même auteur rapporte aussi de bons résultats lors d'une sinusite et d'une otite moyenne.

En revanche, NICHOLS et FINLAND (22) étudiant douze malades ayant des streptocoques hémolytiques dans la gorge n'obtinrent la disparition du streptocoque que chez quatre malades seulement.

Pour DAVID et BURGNER (24) deux amygdalites à staphylocoques furent améliorées et une amygdalite avec otite nécessita une double paracentèse..

MARTIN W J (15) rapporte également un excellent résultat lors d'une sinusite maxillaire bilatérale.

SCARLATINE

FENG KAI LIN (17) a obtenu de bons résultats dans trois cas de scarlatine.

Les prélèvements de gorge qui avaient initialement montré des streptocoques hémolytiques furent négatifs à la fin du traitement.

ENTEROCOLITE

MARTIN W J (15) étudia l'action de la NOVOBIOCINE dans cinq entérocrites à staphylocoques consécutives à des traitements antibiotiques. Les résultats furent satisfaisants, bien que deux souches de staphylocoques soient résistantes à l'érythromycine.

AMIBIASE

G. MAC HARDY et ses collaborateurs (30) ont étudié l'action de la NOVOBIOCINE chez 21 amibiens. Au terme de cette étude la NOVOBIOCINE n'apparaît pas comme un amœbicicide puissant et constant en dépit des résultats préalablement observés in vitro. Les malades reçurent une ou plusieurs cures de 1,5 à 4 g. de NOVOBIOCINE par jour ; sur 10 malades atteints de colite amibienne atypique il n'y eut que deux guérisons contrôlées par la rectoscopie et la disparition des amibes.

Sur 15 sujets porteurs de kystes, la disparition des kystes dans douze cas ne peut être interprétée comme une disparition définitive, faute d'une observation prolongée.

Nous rapportons maintenant vingt observations personnelles recueillies dans le service de Monsieur le Docteur MORIN, au Centre Médico-Chirurgical de SURESNES, lors de traitements entrepris avec l'Albamycine de la Firme UPJOHN.

OBSERVATION N° 1

Homme 62 ans

- Diagnostic clinique et bactériologique/
Pleurésie purulente enkystée avec fistule pleuro-pulmonaire : Staphylocoque isolé du liquide pleural.
- Réponse aux autres antibiotiques/
-
- Dose par jour en grammes/
2 g. per os et 0,25 g. intrapleurale.
- Nombre de jours de traitement/
Per os = 27 jours - Intrapleurale = 10 jours.
- Réponse au traitement/
Expectoration tarie au 8ème jour du traitement
Chute thermique
Liquide pleural aseptique.
- Tolérance au Traitement/
Eruption érythémateuse le 14ème jour, traitée par multergan. Le 25ème jour, reprise du prurit, arrêt du traitement.

OBSERVATION N° 2

Homme 45 ans

- Diagnostic clinique et bactériologique/
Suppuration bronchique avec réaction pleurale aseptique
symptomatique d'une sténose subtotale, vraisemblablement néoplasique du segment intermédiaire de la bronche droite. Examen de l'expectoration - nombreux cocci gram + et bacilles gram -
- Réponse aux autres antibiotiques/
- Dose par jour en gramme/
2 g. per os

- Nombre de jours de traitement/
10 jours
- Dose totale/ 20 grammes
- Réponse au traitement/
Chute thermique, diminution et modification de l'expectoration qui de 4 couches sédimente en 2 couches et est moins purulente. Le liquide pleural reste aseptique.
- Tolérance au traitement/ Bonne

OBSERVATION N° 3

Femme - 74 ans

- Diagnostic Clinique et bactériologique/
Broncho-alvéolite diffuse au cours d'une broncho-pneumopathie chronique.
- Réponse aux autres antibiotiques/ Fièvre non modifiée par 5 jours de Pénicilline, Streptomycine.
- Dose par jour en gramme/ 2 grammes per os
- Nombre de jours de traitement/ 7 jours
- Dose totale/ 14 grammes
- Réponse au traitement/
Chute thermique progressive en 5 jours
- Tolérance au traitement/Elevation thermique au 6ème jour du traitement ; le 7ème jour, température à 39 et prurit, augmentation du nombre des selles. Arrêt du traitement ; chute thermique et apparition d'une éruption érythémato-maculeuse ; langue lisse framboisée.

OBSERVATION N° 4

Homme - 75 ans

- Diagnostic clinique et bactériologique/
Episode pulmonaire chez un bronchitique chronique. Température à 39/40. Douleurs thoraco abdominales ; Toux sèche ; râles fins aux bases. Radio = arborisations bronchiques, surélévation de l'hémicoupole gauche.
- Réponse aux autres antibiotiques/ Néant
- Dose par jour en gramme/ 1g.50 per os
- Nombre de jours de traitement/ 9 jours
- Dose Totale/ 13 grammes 5.

- Réponse au traitement/

Chute progressive de la température ; amélioration de l'état général ; persistance des râles fins aux bases. Scopie thoracique inchangée.

- Tolérance au traitement/ Bonne.

OBSERVATION N° 5

Homme - 73 ans

- Diagnostic clinique et bactériologique/ Pleurésie séro-fibrineuse tuberculeuse.

- Réponse aux autres antibiotiques/ 400 mg. d'INH par jour pendant 3 semaines sans amélioration.

- Dose par jour en grammes/ 1g.50 per os pendant 4 jours
1g.50 " 4 "
2g. " 4 "

- Dose totale/ 20 grammes

- Réponse au traitement/Chute thermique au terme d'un premier traitement de 4 jours, puis réascension thermique, hypercoagulabilité sanguine. La Novobiocine est alors associée aux anti-coagulants. Oscillations thermiques entre 37 et 39. Arrêt de la Novobiocine.

- Tolérance au traitement/1 jour après l'arrêt de la Novobiocine, apparition de prurit, puis d'une éruption rubéoliforme, généralisée, disparaissant en 3 jours. Les épreuves hépatiques, les examens sanguins et rénaux ne sont pas modifiés.

OBSERVATION N° 6

Homme - 27 ans

- Diagnostic clinique et bactériologique/Pneumopathie aiguë chez un ancien tuberculeux pulmonaire. A l'entrée température à 38,5 ; râles fins à la base pulmonaire gauche ; 57.640 globules blancs, avec 90 % de polyméno. A la radio, opacité homogène à la partie moyenne du champ pulmonaire gauche.

- Réponse aux autres antibiotiques/Néant

- Dose par jour/2 grammes

- Nombre de jours de traitement/ 9 jours

- Dose totale/18 grammes

- Réponse au traitement/chute thermique à 37°2 en 36 heures. Signes d'auscultation et radiologique inchangés ; estompage de l'opacité radiologique au 4ème jour.

- Tolérance au traitement/ Au 8ème jour du traitement, sans ascension thermique, apparition d'un exanthème disséminé, composé de petits éléments miliaires. Léger prurit, arrêt de l'Albamycine, 24 heures plus tard, l'éruption a pratiquement disparu.

OBSERVATION N° 7

Femme - 79 ans

- Diagnostic clinique et bactériologique/ Pneumopathie lobaire supérieure droite chez une ancienne bacillaire. A l'entrée dans le service, amaigrissement, température à 38°5, G.B. : 24.360, P.N. 72 %. Toux, point de côté, expectoration purulente 50 cc - sans BK, avec cocci-gram +, isolés en diplocoques ou en amas. Radio : opacité non homogène du lobe supérieur droit.
- Réponse aux autres antibiotiques/Péni.Strepto.Rimifon.
Température à 38° - 9.120 G.B. - Expectoration purulente.
- Dose par jour en grammes/ 2 grammes
- Nombre de jours de traitement/ 8 jours
- Dose totale/16 grammes
- Réponse au traitement/ Accentuation de la défervescence thermique entre 37 et 37°6. Réduction de l'expectoration (entre 5 et 10cc.) qui devient strictement muqueuse. Persistance des signes en foyer à l'auscultation et de l'opacité radiologique.
- Tolérance au traitement/Température à 39°7 le 7ème jour du traitement et le 8ème jour. Arrêt du traitement. Apparition d'un exanthème maculeux sur l'abdomen, le thorax, le dos, les avant-bras. 24 heures après l'arrêt du traitement, la température tombe à 37°4.

OBSERVATION N° 8

Homme -- 64 ans

- Diagnostic clinique et bactériologique/Infection urinaire au cours d'une compression médullaire par néoplasme vertébral de D8 secondaire à un néoplasme gastrique. Température à 39°, pyurie à colibacille et enterocoques.
- Réponse aux autres antibiotiques,

- Dose par jour en gramme : 1 g. per os
- Nombre de jours de traitement : 17 jours
- Dose totale/ 17 grammes
- Réponse au traitement/Défervescence thermique plus nette avec l'association de cortancyl (30 mg). Persistance de la pyurie à colibacilles. Mort subite par embolie pulmonaire.
- Tolérance au traitement/Pendant le traitement légère élévation de l'urée sanguine et de l'albuminurie, due sans doute au cortancyl. Présence irrégulière de sels biliaires dans les urines, pas de pigments, tests hépatiques normaux.

OBSERVATION N° 9

Femme 40 ans

- Diagnostic clinique et bactériologique/Infection urinaire à colibacilles au cours d'une néphrite chronique azotémique et hypertensive
- Réponse aux autres antibiotiques/
- Dose par jour en grammes : 1 g. pendant 1 jour
2 g. " 2 jours
0g.50 " 1 jour
- Dose totale/5g.50
- Réponse au traitement/Chute thermique en Lysis en 3 jours. A l'arrêt du traitement, Rufol, 5 comprimés pendant 5 jours. Au culot urinaire, rares leucocytes, pas de germes, puis, à nouveau, leucocytes altérés et bacilles gram -, identifiés. Aérobaeter aérogènes.
- Tolérance au traitement/Un Herpès profus du visage sans rapport vraisemblablement avec l'Albamycine, fait arrêter le traitement. Pas de signes d'intolérance par ailleurs.

OBSERVATION N° 10

Femme - 79 ans

- Diagnostic clinique et bactériologique/Hydronéphrose infectée avec rétrécissement de la jonction pyélo-urétérale Colibacilles et entérocoques isolés des urines.
- Réponse aux autres antibiotiques/
- Dose par jour en grammes/ 2 grammes pendant 11 jours
- Dose totale/ 22 grammes

- Réponse au traitement / amélioration progressive des signes urinaires, avec disparition des germes à l'examen direct et à la culture.
- Tolérance au traitement/Élévation thermique au 7ème jour du traitement. RAS par ailleurs.

OBSERVATION N° 11

Femme 58 ans

- Diagnostic clinique et bactériologique/Phlegmon périnéphrétique gauche secondaire (énorme calcul pyélique calculs parenchymateux, absence de sécrétion.
- Réponse aux autres antibiotiques/
- Dose par jour en grammes/ 1g.5 per os
- Nombre de jours de traitement/ 5jours
- Dose Totale/7g.5
- Réponse au traitement/Action nulle sur la température et l'état général. La malade est passée en chirurgie où l'on incise un très volumineux phlegmon périnéphrétique. Le germe isolé du pus est un Paracolon résistant à tous les antibiotiques usuels. Mort par collapsus.
- Tolérance au traitement/Bonne tolérance au traitement.

OBSERVATION N° 12

Homme - 54 ans

Diagnostic clinique et bactériologique/Gangrène diabétique chez un malade ayant en outre une sérologie positive et des signes rénaux : albuminurie, cylindrurie, oedèmes, colibacillurie. Staphylocoque isolé de la plaie.

- Réponse aux autres antibiotiques/La Pénicilline et la Streptomycine n'arrêtent pas la suppuration.
- Dose par jour en grammes/ 2 g.) Avec 2 grammes de Strepto-
- Dose totale/ 36 g.) mycine et Pénicilline en intrafémorale.
- Nombre de jours de traitement/ 18 jours.

- Réponse au traitement/Sous l'influence du traitement, la plaie se comble en profondeur. L'état général s'améliore, les oedèmes disparaissent. Persistance des colibacilles. Le traitement est poursuivi par l'association érythromycine, streptomycine. L'examen de la sérosité montre un entérocoque et un paracolon aérobacter.
- Tolérance au traitement/ Bonne tolérance au traitement.

OBSERVATION N° 13

Femme - 50 ans

- Diagnostic clinique et bactériologique/ Furunculose ayant débuté il y a 5 ans. Cure de nombreux antibiotiques: Pénicilline, streptomycine, terramycine, érythromycine. Six mois de répit après vaccin anti-staphylococcique de l'Institut Pasteur. A l'entrée, gros furoncle du dos.
- Réponse aux autres antibiotiques/ Pénicilline 5 jours sans résultat
- Dose par jour en gramme/ 1g. 5
- Nombre de jours de traitement/ 6 jours
- Dose totale en grammes/ 9 grammes
- Réponse au traitement/Résorption sans suppuration.
- Tolérance au traitement/Tachycardie au 2ème et au 6ème jour du traitement. ECG normal. Il s'agit d'ailleurs d'une grande neurotonique qui aurait eu les mêmes troubles avec l'auréomycine.

OBSERVATION N° 14

Homme - 54 ans

- Diagnostic clinique et bactériologique/Furoncle du nez chez un malade hospitalisé pour néphrite chronique hypertensive. Par ailleurs colibacillurie.
- Réponse aux autres antibiotiques/
- Dose par jour en gramme/ 1g. 5
- Nombre de jours de traitement/ 13 jours
- Dose totale en grammes/ 19 g. 5
- Réponse au traitement/ Chute thermique en 48 heures, lente rétrocession des signes locaux. Disparition également de la colibacillurie.
- Tolérance au traitement/ Bonne tolérance au traitement.

OBSERVATION N° 15

- Femme 46 ans
- Diagnostic clinique et bactériologique/Cholécystite aigue non lithiasique.
- Réponse aux autres antibiotiques/Echec Pénicilline, Streptomycine, Chloramphénicol
- Dose par jour en grammes/ 2 g. per os
- Nombre de jours de traitement/ 10 jours
- Dose totale en grammes/20 grammes
- Réponse au traitement/ Chute thermique en 48 heures. Les globules blancs passent de 15.000 à 10.000. La défense abdominale disparaît en 4 jours.
- Tolérance au traitement/ Au cours du traitement, la malade décrit une sensation de vertige mais elle avait déjà ressenti ce trouble.

OBSERVATION N° 16

Fillette - 12 ans

- Diagnostic clinique et bactériologique/Suppuration sous-pectorale droite, à streptocoque non hémolytique. Pas de lésion osseuse décelable. Apparition au cours d'un traitement à la cortisone pour rhumatisme de l'épaule droite.
- Réponse aux autres antibiotiques/
- Dose par jour en grammes/ 2 g. per os
- Nombre de jours de traitement/ 4 jours
- Dose totale en grammes/ 8 grammes
- Réponse au traitement/ Pas de chute thermique malgré le drainage chirurgical associé. L'Albamycine est alors remplacée par l'association érythromycine/ Penicilline sur les données de l'antibiogramme.
- Tolérance au traitement/ Bonne.

OBSERVATION N° 17

Homme - 45 ans

- Diagnostic clinique et bactériologique/Suppuration prétragienne gauche, à entérocoque, au cours d'une maladie de Hodgkin, hyperpyrétique, traitée par D. Cortisone et irradiation au cobalt. In vitro, germe résistant à 3meg /cc de Novobiocine, limite à 6 et 9 meg par cc. Il était sensible à la plupart des autres antibiotiques Streptomycine excepté.
- Réponse aux autres antibiotiques/
- Dose par jour en grammes/ 2 g. per os
- Nombre de jours de traitement/ 7 jours
- Dose totale en grammes/ 14 g.
- Réponse au traitement/Des ponctions évacuatrices sont associées le 3 et le 7 Octobre. Guérison par ouverture spontanée de l'abcédation, le 9 Octobre.
- Tolérance au traitement/ Bonne.

OBSERVATION N° 18

Homme - 73 ans

- Diagnostic clinique et bactériologique/Endocardite bactérienne subaigue à hémoculture négative vraisemblable.
- Réponse aux autres antibiotiques/Echec des traitements par Pénicilline, streptomycine, Spiramycine, Chloramphénicol.
- Dose par jour en grammes/ 3 g. per os
- Nombre de jours de traitement / 10 jours
- Dose totale en grammes/ 30 g.
- Réponse au traitement/Légère défervescence thermique les premiers jours du traitement, puis réascension thermique.
- Tolérance au traitement/ Légère élévation de l'albuminurie. Pigments biliaires dans les urines à un examen. RAS par ailleurs.

OBSERVATION N° 19

Femme - 66 ans

- Diagnostic clinique et bactériologique/ Zona cervical, chez une malade atteinte de leucémie lymphoïde chronique, traitée par le phosphore radio-actif.

- Réponse aux autres antibiotiques/
- Dose par jour en grammes/1g.5 per os
- Nombre de jours de traitement/ 12 jours
- Dose totale en grammes/ 18 g.
- Réponse au traitement/ La radiothérapie ganglio-radicalaire est associée à la Novobiocine. Chute thermique à 38°, 48 heures après le début du traitement, puis reprise thermique ; arrêt du traitement. Evolution régulière de l'éruption sans surinfection.
- Tolérance au traitement/Le lendemain de l'arrêt du traitement, éruption morbiliforme thoraco- abdominale prurigineuse, avec ascension thermique à 38°7.

OBSERVATION N° 20

Homme - 28 ans

- Diagnostic clinique et bactériologique/ Suppuration profonde et escarrhes étendus, chez une polyfracturé par accident d'automobile datant d'Avril 1956.
- Réponse aux autres antibiotiques/ Médiocre.
- Dose par jour en grammes/ 2 g. per os
- Nombre de jours de traitement/ 8 jours
- Dose totale en grammes/ 16 g.
- Réponse au traitement/ Néant
- Tolérance au traitement/ Au 7ème jour du traitement, les pansements de l'escarrhe sont teintés de sang. Le lendemain, les pansements sont traversés par un saignement abondant. Le Thorax et les bras sont couverts de pétéchies ; le taux des plaquettes est de 18.000. L'Albamyne est interrompue, la streptomycine et les médications calmantes continuées. Pas de transfusion ni de médication antihémorragique. Le syndrome hémorragique cède rapidement, le nombre des plaquettes revient à 250.000.

IX - TOXICITE ET INCIDENTS THERAPEUTIQUES

=====

a) Toxicité chez l'animal

La toxicité aiguë étudiée lors de l'administration par diverses voies est faible chez la souris, la DL 50 est comprise entre 262 et 1000 mg/Kg. Le cobaye est plus sensible : la DL 50 étant comprise entre 11,5 et 25,8 mg/Kg.

DAVID (24) note à l'autopsie de chiens morts après administration de doses élevées en injections intraveineuses (300 mg/Kg pendant 5 jours en moyenne) une dégénérescence hépatique et rénale avec des hémorragies du tractus digestif, un ictère généralisé.

En administration prolongée pendant 70 jours chez le chat (56 mgs par Kilo par jour, par voie sous-cutanée), les divers organes et les fonctions de la 8ème paire crânienne ne sont pas touchés.

Chez les chiens recevant pendant 60 jours 30 à 300 mg/Kg/par jour, on n'observe qu'occasionnellement une diminution des globules rouges, de l'hémoglobine et des globules blancs, ou de petits signes urinaires ou une baisse de l'élimination de la P.S.P. Les animaux sacrifiés ne présentent pas d'altération organique, en dehors d'une teinte orangée, de la muqueuse colique. De même, chez les rats ayant absorbé pendant 8 semaines 50 à 385 mg/Kg par jour, les organes restent indemmes.

Les injections intramusculaires répétées sont responsables d'altérations locales : hémorragies et dégénérescence variable des fibres musculaires.

La concentration de : 130 mg/Kg est irritante pour les veines.

b) Incidents thérapeutiques

Chez l'homme, les incidents survenant au cours de l'administration de NOVOBIOCINE semblent bénins.

Dans la littérature, les manifestations d'intolérance cutanée sont les plus fréquentes : 32 cas sur 311 malades, soit 10,2 %. Ces manifestations réalisent des rashes scarlatiniformes, morbilliformes ou rubéoliformes, des éruptions maculo papuleuses (25 cas), et sont, en règle, généralisées.

Elles peuvent être précédées ou accompagnées de fièvre ou de prurit, être suivies d'une fine desquamation. Elles apparaissent d'ordinaire du 7ème au 12ème jour. Ces manifestations semblent de nature allergique (sans rapport notamment, avec la dose ingérée), cèdent parfois aux antihistaminiques et, de toute façon, en deux à quatre jours avec la suppression du médicament. 7 cas d'urticaire plus ou moins étendu, sont également rapportés. La substitution de sel calcique au sel monosodique, est suivie du retour du rash.

- Les troubles gastro-intestinaux sont, par contre, rares.

GORDON (30) et SIMON (18) signalent la survenue de nausées et de vomissements et FENG KAI LIN de diarrhée. Ces manifestations digestives disparaissent avec la suppression de l'Antibiotique. L'action sur la flore intestinale se limite à une diminution ou une disparition des cocci-gram positifs.

- L'étude de l'hématopoïèse a mis en évidence, parfois, une légère neutropénie, elle ne dépasserait pas 2 % des cas.

DAVID (24) a noté une eosinophilie.

GORDON rapporte l'apparition de pétéchiés chez 3 malades.

Des vertiges précoces ont été observés dans 3 cas par MILBERG (27). Leur nature n'est pas précisée.

Dans nos 20 observations, le pourcentage des incidents cutanés est particulièrement élevé, puisque 6 malades (soit 30 %) - (Observations n° : 1, 3, 5, 6, 7, 19), présentèrent des manifestations cutanées à type d'éruptions érythémateuses, érythémato-maculeuses, rubéoliformes, miliaires, morbilliformes, généralisées, mais prédominant au tronc, aux genoux, aux avant-bras, survenues du 7ème au 14ème jour du traitement, pour des doses variant de 14 à 28 grammes (19 g. en moyenne).

Dans 3 cas, le prurit et l'élévation thermique précédèrent l'éruption, qui apparut malgré l'arrêt du traitement.

Un érythème, survenu le 14ème jour, fut traité avec succès par le multergan, sans arrêt de la Novobiocine, mais l'apparition d'un prurit, au 25ème jour, fit interrompre l'antibiotique.

Un cas de purpura thrombopénique (observation n° 20) fut observé chez une polyfracturée, avec suppuration profondes, escarrhes étendues, ayant reçu 16 g. de Novobio-cine en 8 jours. Au 7ème jour du traitement, les pansements de l'escarrhes sont teints de sang ; au 8ème jour les pansements sont traversés par un saignement important, le thorax et les bras sont couverts de pétéchies. Le nombre des plaquettes est de 18.000/mm³. Le traitement par l'albamycine est arrêté. La streptomycine et les médications calmantes que la malade absorbe depuis longtemps sont poursuivies (dolosal, pyramidon, somnifène, cresoxydiol). Il n'est pratiqué aucune transfusion, aucune thérapeutique anti-hémorragique. Le syndrome hémorragique clinique cède rapidement, en 3 jours le nombre des plaquettes remonte à 250.000/mm³.

Une tachycardie au 2ème et au 6ème jour du traitement a été observée (observation n° 13) ; l'électrocardiogramme était normal, il s'agissait, d'ailleurs, d'une grande neurotonique qui avait eu les mêmes troubles avec l'auréomycine.

Une malade a ressenti une sensation de vertige (observation n° 15) mais elle avait déjà présenté ce trouble.

Une élévation de l'urée et de l'albuminurie (observation n° 8) semble en fait en rapport avec la médication cortisonique associée .

Quant aux quelques éosinophilies observées, elles peuvent aussi bien être interprétées comme des eosinophilies de la convalescence.

X - POSOLOGIE

=====

D'Après les constatations diverses, la posologie recommandable chez l'adulte dans les infections de sévérité moyenne paraît la prise initiale de 1 g. suivie d'une prise de 0g. 5 toutes les six heures, le traitement étant poursuivi pendant au moins 48 heures après le retour de la température à la normale, et la disparition de toute trace d'infection.

Dans les infections bénignes, la dose de 1 gramme par jour, soit 0g.50, toutes les 12 heures, paraît suffisante.

Dans les infections graves, la posologie peut être élevée à 4 grammes par jour, soit 1 g. toutes les 6 heures.

Les doses pour enfants varient suivant la gravité de l'infection, de 15 mg. par Kg. et par jour à 45 mg. par Kg et par jour.

MARTIN et ses collaborateurs ont utilisé la voie veineuse à raison d'une perfusion de 500 mg. de NOVOBIOGINE toutes les 12 heures, sans observer d'accidents de thrombose, et la voie intramusculaire à la dose de 250 mg. toutes les 8 heures.

En cas d'infection urinaire, il semble bon d'acidifier les urines.

C O N C L U S I O N S

= = = = =

L'ALBAMYCINE et la CATHOMYCINE, deux nouveaux antibiotiques identiques bien qu'isolés d'Actinomycètes différents sont désormais dénommés NOVOBIOCINE.

In vitro, la NOVOBIOCINE inhibe principalement la croissance des cocci gram positifs.

Son activité est augmentée par l'acidité des milieux et diminuée par l'adjonction de sérum sanguin.

La NOVOBIOCINE est bactériostatique à faibles concentrations et bactéricide à concentrations élevées.

L'expérimentation chez l'animal confirme les propriétés antibactériennes observées in vitro.

Le développement d'une résistance est observée avec le staphylocoque. La résistance à la NOVOBIOCINE est indépendante de la résistance aux autres antibiotiques.

L'absorption per os de NOVOBIOCINE est suivie de concentrations sanguines plus élevées, comparativement, que celles obtenues avec d'autres antibiotiques, mais le rapport concentration tissulaire sur concentration sanguine est nettement plus faible. L'antibiotique est éliminé par les fèces et les urines.

Chez l'animal, la NOVOBIOCINE n'entraîne aucun accident d'ordre hépatique, rénal, sanguin, nerveux.

Les essais thérapeutiques montrent l'intérêt de la NOVOBIOCINE dans quelques infections sévères, staphylococciques notamment, rebelles aux autres antibiotiques, son efficacité dans les infections des voies respiratoires à cocci gram positif surtout, dans des infections chirurgicales des parties molles ostéo articulaires pelviennes, dans des infections cutanées à pyogènes, son inactivité fréquente dans les infections urinaires à bacilles gram négatifs.

Vingt observations personnelles sont rapportées.

Les tentatives dans d'autres domaines sont encore en nombre insuffisant.

Parmi les incidents, la fréquence des manifestations cutanées d'ordre allergique est à souligner. L'observation d'un cas de purpura thrombopénique est rapportée.

Le mode d'administration et la posologie sont précisés.

Vu: Le Président de Thèse:

Professeur MOLLARET

Vu: Le Doyen de la
Faculté de Médecine de Paris

L. BINET

Vu et permis d'imprimer

Le Recteur de l'Académie de Paris:

J. SARRAILH

B I B L I O G R A P H I E

= = = = =

- 1 - HOEKSEMA, M JOHNSON, JL et HINMAN, JW :
J. An. Chem. Soc. 1955, 77, 6710.
- 2 - SMITH, C.G, DIETZ, A. SOKOLSKI, WT et SAVAGE, GM :
Antib. and Chem. 1956, 6, 135.
- 3 - HOEKSEMA, H, BERGY, ME, JACKSON, WG, SHELL, JW, FONKEN, AE, BOYACK, G.A., CARON, EL, FORD, JH, DEWRIES, W.H et CRUM, J.F :
Antib and Chem. 1956, 6, 143.
- 4 - WILKINS, JR, LEWIS, C et BARBIERI, A.R, :
Antib and Chem. 1956, 6, 149.
- 5 - TAYLOR, R.M, SOKOLSKI, W.I., SAVAGE, G.M et VANDER BROOK, MJ :
Antib and Chem. 1956, 6, 157.
- 6 - TAYLOR, R.M, MILLER, WM, et WANDER BROOK, MJ
Antib and Chem. 1956, 6, 162.
- 7 - LARSON, E.J, CONNOR, N.D., SNOAP, O.F, RUNNELS, R.A., FRESTRUD, M.C, EBLE, T.E, FREYBURGER, W.A, WELDKAMP W et TAYLOR, R.M, :
Ant. and Chem 1956, 6, 226.
- 8 - WALLICK, H, HARRIS, D.A., REAGAN, M.A, RUGER, M et WOODRUFF, H.B :
Antibiotics Annual 1955-1956, NEW-YORK,
Medical Encyclopedia, Inc, 1956, 909.
- 9 - FROST, B.M, VALIANT, M.E., MC CLELLAND, L, SOLOTOROVSKY, M, et CUCKLER, A.C :
Antibiotics Annual 1955-1956, NEW-YORK
Medical Encyclopedia, Inc, 1956, 918.

- 10 - VERWEY, MF, MILLER, AK, et WEST MK, :
Antibiotics Annual, 1955-1956, NEW-YORK
Medical Encyclopedia, Inc, 1956, 924.

- 11 - NORMAN :
Antibiotic Medicin, 1956, 2, 219.

- 12 - FINLAND, M :
Antibiotics Annual 1955-1956, NEW-YORK
Medical encyclopedia, Inc, 1956, 929.

- 13 - JELCH, H et WRIGHT, W.W :
Antibiotic and Chemical 1955, 5, 670.

- 14 - From the research laboratories, of the UPJOHN
Company, Kalamazoo, Mich.

- 15 - MARTIN, W.J, HEILMAN, F.R, NICHOLS, D.R.,
WEILMAN W.C, GERACI, J.E,
Antibiotic Med. 1956, 2, 258.

- 16 - LUBASH G, VANDER MEULEN, J, BERENTSEN Jr. C,
TOMPSETT R.
Antibiotic Med. 1956, 2, 233.

- 17 - FENG KALLIN et LEWIS L, CORIELL
Antibiotic Med. 1956, 2, 268.

- 18 - SIMON H.J, Mc CUNE RM, DINEEN P.A, PETER et
ROUERS, D.E,
Antibiotic Med. 1956, 2, 205.

- 19 - RENE MARTIN, Y. CHABERT et B. SUREAU
Presse Médicale - 3 Octobre 1956.

- 20 - LIMSON BM, MONROE, J ROMANSKY,
Antibiotic Med. 1956, 2, 277.

- 21 - MULLINS, J.F, WILSON, C.J,
antibiotic Med. 1956, 2, 201.
- 22 - NICHOLS, R.L, FINLAND, M,
antibiotic Med. 1956, 2, 241.
- 23 - Y. CHABBERT, F. BOYER, M. SAVIART
Annales de l'Institut Pasteur (à paraître)
Antib. and Chemisth (à paraître).
- 24 - DAVID, N.A, BURGNER, PR
Antib.Med. 1956, 2, 219.
- 25 - BAYNE G.M, STRICKLAND, SG, GYLFE, JM, et BOGER
W.P,
Antibiotic, Med. 1956, 2, 166.
- 26 - WRIGHT, WN, PUTMAN, LE,
Antib. Med. 1956, 2, 311, 316.
- 27 - MILBERG MB, SCHWARTZ RD, SILVERSTEIN, S.N.
Ant. Med. 1956, 2, 286.
- 28 - MORTON RF, PRIGOT A, MAYNARD
Antibiotic Med. 1956, 2, 282.
- 29 - RUTENBERG AM, SHAPIRO P, SCHWEINBURG F,
NEW ENGLAND - J. Med. 16 Août 1956,
255, n° 7, 325.
- 30 - GORDON Mc HARDY, Mc HARDY R, SHAN WARD,
CRADIC H.
Antibiotic Med. 1956, 2, 230.

